

红花逍遥片治疗抗精神病药致高催乳素血症随机对照研究

曾德宾 叶亮 陈圣丽 黄兹高 洪亮
(海南省安宁医院精神病区三科 海口 570206)

摘要:目的:探讨红花逍遥片与阿立哌唑对女性精神分裂症患者服用利培酮所致高催乳素血症的影响及其安全性。方法:将利培酮治疗导致高催乳素血症的 80 例女性精神分裂症患者随机分为红花逍遥片组和阿立哌唑组,红花逍遥片组 40 例应用红花逍遥片(1.56 g/次,3 次/d)治疗,阿立哌唑组 40 例应用阿立哌唑治疗。分别在入组时及治疗 4 周后观察两组 PANSS 症状评分、催乳素含量。结果:红花逍遥片组完成 39 例,阿立哌唑组完成 40 例,两组在治疗前 PANSS 评分及催乳素无显著差异,治疗后红花逍遥片组血清催乳素明显低于入组前($t=18.340, P=0.000$),阿立哌唑组血清催乳素明显低于入组前($t=16.931, P=0.000$),治疗后两组血清催乳素水平无明显差异($t=0.431, P=0.667$)。结论:红花逍遥片与阿立哌唑均能降低利培酮所致高催乳素水平,安全性好。

关键词:高催乳素血症;利培酮;红花逍遥片;阿立哌唑
中图分类号:R749.3 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2017.04.021

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2015 年 6 月~2016 年 7 月在海南省安宁医院就诊的女性患者 80 例。筛查标准:(1)符合国际精神障碍统计分类手册(ICD-10)精神分裂症的诊断标准;(2)年龄 18~49 岁,月经规律,血清催乳素低于 30 ng/ml 者;(3)近 3 个月内无利培酮应用史;(4)患者本人或其法定监护人签署知情同意书;(5)符合海南省安宁医院伦理委员会制定的伦理学标准并得到批准。排除标准:(1)患有严重不稳定神经系统、心、肝、肾、内分泌、血液系统等躯体疾病;(2)继发于其它疾病的闭经;(3)妊娠、哺乳期妇女;(4)入选前 4 周内服用过乙烯雌酚、黄体酮者。入组标准:筛查合格后服用利培酮 4 周后查血清催乳素高于 30 ng/ml 即入组。80 例患者入组前使用随机数字表,以就诊时间顺序进行编码入组,实际完成 79 例,分为红花逍遥片组 39 例和阿立哌唑组 40 例。

1.2 两组基线资料比较 两组患者在治疗前,一般人口学资料在年龄、受教育年限、病程年限、住院次数以及入组前所用对应氟哌啶醇当量上差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者在治疗前,PANSS 评分及催乳素水平上差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

症状 4 周。4 周后符合入组条件的随机分为两组(利培酮原剂量不变):红花逍遥片组予红花逍遥片(国药准字 Z20080299,每片 0.39 g)3 次/d,每次 2 片;阿立哌唑组予以阿立哌唑 10 mg,1 次/d。临床研究期间不允许合并使用任何其他抗精神病药物、其他调经药。两组治疗观察 4 周。

1.3.2 疗效评价 所有患者分别在筛查时、入组时、研究结束(入组第 4 周末)各进行一次血清催乳素测定,入组时、研究结束分别进行一次评定阳性与阴性症状量表 (PANSS)、不良反应量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)。以上量表均由 3 名精神科医生在入组时(治疗前 1 天)及入组第 4 周末各进行 1 次评定,均独立完成,测试前经过一致性培训。

1.3.3 统计学方法 将所得资料建立数据库,以 SPSS11.5 统计软件进行一般性描述分析,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 PANSS、催乳素水平比较 红花逍遥片组治疗前后催乳素水平有显著差异,有统计学意义($P<0.001$);阿立哌唑组 PANSS 评分及催乳素水平治疗前后均有显著差异,差异有统计学意义($P<0.001$)。两组治疗后 PANSS 评分比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组治疗后催乳素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 PANSS、催乳素水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	项目	治疗前	治疗后	t	P	
红花逍遥片组	PANSS 评分(分)	55.030± 6.379	55.974± 6.765	-0.642	0.523	
	催乳素水平(ng/ml)	82.067± 13.316	32.280± 10.626	18.393	0.000	
	PANSS 评分(分)	54.700± 6.406	62.780± 12.058	-3.740	0.000	
阿立哌唑组	催乳素水平(ng/ml)	81.742± 14.945	31.202± 11.536	16.931	0.000	

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)					
项目	红花逍遥片组(n=39)	阿立哌唑组(n=40)	t	P	
年龄	31.2± 9.013	29.85± 9.390	0.656	0.514	
受教育年限	9.775± 2.913	9.950± 2.417	-0.292	0.771	
病程年限	4.875± 2.015	4.625± 1.957	0.563	0.575	
住院次数	3.57± 2.011	3.55± 2.536	0.062	0.951	
入组前对应氟哌啶醇当量(mg)	13.60± 3.160	13.35± 2.815	0.374	0.710	
治疗前 PANSS 评分(分)	55.025± 6.379	54.700± 6.406	0.227	0.821	
治疗前催乳素水平(ng/ml)	82.067± 13.315	81.742± 14.944	0.103	0.918	

1.3 方法

1.3.1 给药方法 本研究采用开放性、平行对照的方法进行。患者筛查合格后,服用利培酮治疗精神

2.2 治疗前后高催乳素血症临床症状的比较 红花逍遥片组 39 例患者中,治疗前 23 例出现临床症状,具体表现为月经过少、月经延迟、闭经、溢乳,治疗后减少为 5 例;阿立哌唑组 40 例患者中,治疗前 24 例出现临床症状,治疗后减少为 8 例。两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

泌乳素(PRL)是垂体前叶嗜酸细胞所分泌的用以维持泌乳的一种多肽类激素,主要作用为促进乳腺生长发育,维持泌乳,参与机体生殖功能调节,直接影响机体内分泌与代谢功能,调节机体免疫功能等。抗精神病药物所致高催乳素血症(HPRL)的发生与性别、年龄、药物种类(以利培酮、舒必利常见)及剂量等相关^[1-2]。发病机制可能是抗精神病药物阻断垂体前叶 D2 受体而减弱多巴胺抑制泌乳素细胞的分泌,导致催乳素水平升高。但须注意与严重应激或抑郁状态、妊娠、甲状腺功能减退症、肾衰竭、垂体肿瘤及卵巢病变等进行鉴别诊断^[3]。另一方面也可能与抗精神病药可引起甲状腺水平低下从而反馈地引起促甲状腺激素的增高而刺激 PRL 的分泌^[4]。尤其是女性精神分裂症患者服用抗精神病药物后,常出现高泌乳素血症的临床症状,如乳房胀痛、泌乳、月经不调、性功能障碍、生殖功能及代谢功能造成较大的影响,增加心理负担,进一步影响患者服药依从性,导致精神分裂症复发率的增加^[5]。

高催乳素血症主要临床表现对应中医的闭经、不孕、泌乳、月经不调等病症,中医病机认为,肾-冲任胞宫之间的平衡是维护正常月经及生殖生育的重要环节。高催乳素血症(HP)所出现的闭经、低雌激素水平症状及不孕,属于“肾虚、肝郁、脾虚”范畴。肝气逆乱,气血不下行胞宫化为经血反循肝经逆上化为乳汁;肾为癸水,肝为乙木,而乙癸同源,肾阴亏损而肝失濡养,失其疏达之职,则郁而阻滞,经血不能下达而经闭乳溢;肝郁则不能舒达脾土,脾失健运,痰湿内阻;肝郁则气滞血瘀。故本病发病机制应以肾虚为本,肝郁相兼为病,所产生的一系列脏腑功能失衡的证候。(1)肾虚。素体肾虚或房劳多产,或久病及肾,服用某些西药后致肾虚,肾虚则闭藏失职及气化功能受累,不能使脏腑-天癸-冲任-胞宫功能协调,故经血不能下达胞宫而上行溢乳。(2)肝郁。患者精神抑郁,情绪不畅,肝郁化火;或肝经湿热;或性情急躁,怒气上冲则气血运行逆乱,不循常经反随肝气上入乳房化为乳汁。(3)脾虚。素体脾虚,或饮食、劳倦伤脾,脾胃虚弱,运化失职,水湿停聚为湿为

痰,阻滞冲任气血,或脾虚统摄失职,气血紊乱发为本病。由于肾为先天之本,脾为后天之本;肝藏血,主疏泄;肾藏精,主封藏,肝肾同源;脾之运化有赖肝木之条达,三脏在生理上相互协调,病理上则互为影响。气郁(滞)可致瘀血,痰湿阻滞亦可致瘀,湿、痰、郁、瘀既可影响上述脏腑的功能,又是上述脏腑功能失调的主要病理产物^[6]。利培酮所致高泌乳素血症在临床辨证也绝大多数属于上述症候。

抗精神病药物所致 HPRL 的治疗包括停用致病药物,降低药物剂量,换用致 HPRL 风险较低的药物,也可给予多巴胺受体激动剂、中药或低频重复经颅磁刺激。有研究^[7-8]发现,阿立哌唑作为一种新型抗精神病药,它对多巴胺自身受体有部分激动作用,对突触后膜 D2 受体有拮抗作用,可有效维持 PRL 自身负性短反馈调节机制的完整性,起到降低高催乳素血症的作用。本研究结果显示,阿立哌唑可以降低利培酮所致高催乳素水平,而且不影响其治疗效果,安全性好,与报道相一致。

红花逍遥片由(当归、白芍、白术、茯苓、红花、皂角刺、竹叶柴胡、薄荷、甘草)等中药组成,具有补益、养血、活血、调经等功效。其基础方逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,主治病证或为土虚,或为血少而致肝郁,气不达于内外,“郁则火动”攻窜上下。所治疗疾病符合高催乳素血症的中医病机和临床表现。红花逍遥片是在原方基础上加味而成。方以柴胡、薄荷为君药,疏肝解郁,以顺肝之性。柴胡轻清升散,斡旋大气;薄荷辛香走散,尤善解忧郁,研究发现薄荷可能会使子宫收缩加强,同时薄荷醇可使柴胡的吸收速率增大,所谓逍遥散无薄荷则药效去其半。臣以红花、皂角刺、当归、白芍之味。红花、皂角刺活血化瘀,疏通经络;红花善通利经脉,为血中气药;皂角刺性善开泄,活血而又消散,可散肝郁之热。二药亦通亦散,与君药一气一血,使气血调畅。红花可以兴奋大鼠子宫平滑肌的作用,使子宫质量明显增加,是良好的雌激素受体调节剂,对雌激素具有双相调节作用。当归所含阿魏酸可抑制垂体分泌黄体生成素和泌乳素,有抗促性腺激素作用;白芍可刺激雌激素合成素的分泌,而促使雌二醇分泌。甘草中的甘草甜素有雌激素样作用,具有抑制小鼠生殖腺产生睾酮的作用^[9]。研究证明红花逍遥片可改善围绝经期综合征及乳腺增生等临床症状^[10-11]。本研究发现红花逍遥片与阿立哌唑均可改善由利培酮所致的高催乳素血症疗效,提示方中所含药物分别作用于垂体、卵巢、子宫、雌激素受体等各个靶点,而体现调节激素分泌平

衡的作用。

本研究结果显示，两组患者在治疗前，PANSS 评分及催乳素水平上差异无统计学意义 ($P>0.05$)，经 4 周治疗后，两组催乳素水平均有显著下降 ($P<0.001$)，两组之间无显著差异 ($P>0.05$)，提示红花逍遥片及阿立哌唑对利培酮所致的高催乳素血症有治疗作用，两者之间疗效相当。治疗前后红花逍遥组 PANSS 评分无显著差异 ($P>0.05$)，阿立哌唑组治疗后较治疗前有增加，差异有统计学意义 ($P<0.001$)；治疗后在高催乳素血症临床症状表现方面，两组均较治疗前有显著改善，两组间无显著差异性，提示红花逍遥片组在治疗前后，精神症状严重程度无明显改变，阿立哌唑组治疗后精神症状较前有所加重，可能是抗精神病药物治疗剂量过大加重其镇静作用、锥体外系不良反应，进一步加重患者的阴性症状。综上所述，红花逍遥片治疗利培酮所致高催乳素血症与阿立哌唑作用相当，安全性好，亦不影响精神症状的治疗。本研究不足之处在于：观察样本量偏小，未对入组对象进行证行中医辨证，而且观察血清催乳素时点较少，对了解利培酮所致高催乳素血症的治疗过程仍有很大局限性。

参考文献

[1]徐贵云,侯静,马崔,等.利培酮与氟哌啶醇对女性首发精神分裂症

患者血清泌乳素水平的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2001,27(6):454-455
[2]徐开营,张慧芳,沈利,等.非典型抗精神病药物对女性精神分裂症患者泌乳素水平的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,4(28):68-69
[3]Holt RI,Peveler RC.Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management [J].ClinEndocrinol, 2011,74(2):141-147
[4]张传海,周建敏,贺朝晖.奥氮平对甲状腺激素水平的影响[J].临床精神医学杂志,2010,20(2):121-122
[5]曲彩红,黄哲丹,黄建华,等.60 例住院患者抗精神病药致高泌乳素血症回顾性分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(10):938-940
[6]李秀然.高催乳素血症的中医临床证候分布规律的研究[D].广州:广州中医药大学,2009
[7]刘连忠,周新芳,李赋,等.阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症的临床研究[J].中国民康医学,2010,22(11):1414-1413
[8]杜波,赵淑敏,田国庆,等.阿立哌唑对精神分裂症患者血清催乳素及体重的影响[J].中国全科医学,2006,13(10):23
[9]王虎平,吴红彦.逍遥散功用述评[J].中国中医药信息杂志,2014,21(1):126-128
[10]王娟.红花逍遥片治疗围绝经期综合征 35 例[J].中国实验方剂杂志,2012,18(18):312-313
[11]周凤云.红花逍遥片治疗围绝经期综合征疗效观察[J].中国社区医师,2012,35(6):56-57

(收稿日期: 2017-02-15)

保乳手术应用于早期乳腺癌的临床疗效研究

罗胜 赖立扬 伍植文 陈瑾瑜 严章凯
(广东省阳春市妇幼保健院 阳春 529600)

摘要:目的:探讨保乳手术应用于早期乳腺癌的临床疗效。方法:选取 2011 年 1 月~2012 年 2 月我院收治的早期乳腺癌患者 50 例为研究对象,随机分为对照组和观察组各 25 例。对照组行常规改良根治术,观察组行保乳手术。比较两组手术时间、出血量、引流流量及引流时间,预后情况及生活质量评分。结果:观察组手术时间、出血量、引流流量及引流时间均明显低于对照组,且预后及生活质量评分均显著优于对照组 ($P<0.05$)。结论:保乳手术具有创伤小、痛苦少的特点,在保留乳房外形完整的同时兼顾术后功能恢复,疗效与改良根治术相当,值得临床推广应用。

关键词:早期乳腺癌;保乳手术;临床疗效与意义

中图分类号:R737.9

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2017.04.022

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，患病人数约占所有女性癌症患者中的 30%。近年来，随着人们对乳腺癌认识的不断深入及临床治疗技术的提高，尽管发病率仍处于上升趋势，但死亡率显著下降^{〔1〕}。本研究旨在探讨保乳手术在早期乳腺癌患者治疗中的临床疗效。现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月~2012 年 2 月我院收治的早期乳腺癌患者 50 例为研究对象，随机分

为对照组和观察组各 25 例。观察组年龄 31~47 岁，平均年龄 (39.2± 8.3) 岁；TNM 分期 I 期 10 例，II a 期 15 例。对照组年龄 30~48 岁，平均年龄 (39.4± 9.2) 岁；TNM 分期 I 期 11 例，II a 期 14 例。两组患者一般资料比较无显著性差异， $P>0.05$ ，具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 观察组 行保乳手术。(1)手术方法:肿瘤切除口与腋窝处分别做切口，采用放射状、弧形或平行